February 1986
(edited February 1991)

Carbofuran

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for carbofuran in drinking water is 0.09 mg/L (90 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Carbofuran ($C_{12}H_{15}NO_3$) is a carbamate insecticide and nematocide used for the control of a variety of soil-dwelling and foliar-feeding pests on many fruit and vegetable crops. Between 100 000 and 500 000 kg are used annually in Canada.[1] Carbofuran has a vapour pressure of 2.7×10^{-3} Pa at 33°C; its solubility in water is 700 mg/L at 25°C.[2] Its log octanol–water partition coefficient is reported to range from 1.60 to 2.32;[3] therefore, carbofuran is not likely to bioaccumulate significantly.

Carbofuran is degraded in soil by hydrolysis, microbial action and, to a lesser extent, photodecomposition. Its persistence is dependent upon pH, soil type, temperature, moisture content and the microbial population.[4] Degradation products in soil include carbofuran phenol, 3-hydroxycarbofuran and 3-ketocarbofuran; field studies have indicated a half-life of 26 to 110 days in soil.[5] Carbofuran may leach significantly, although leaching may not occur in highly organic soils.[5]

Carbofuran is degraded in water by hydrolysis, microbial decomposition and photolysis.[4] Hydrolysis half-lives in water at 25°C of 690, 8.2 and 1.0 weeks have been reported for pH levels of 6.0, 7.0 and 8.0, respectively.[5]

Exposure

Carbofuran was detected only once (at 3.0 µg/L) in 678 samples from surveys of Canadian municipal and private water supplies conducted from 1971 to 1986 (detection limits ranged from 0.01 to 2.0 µg/L).[6] It was not detected in 60 samples from 38 sites in the Prairies from 1974 to 1975 (detection limit 1.0 µg/L).[6] It was also not found in 314 samples from three Ontario river basins from 1981 to 1985 (detection limit 1.0 µg/L), even though annual use in these areas was in the range of 15 000 to 20 000 kg.[7]

The theoretical maximum daily intake of carbofuran from food is 0.16 mg/d, based on the residue tolerance limits set by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare.[8] Actual intake is probably much lower; the average daily intake for a 70-kg adult from food is estimated to be 0.14 µg/d, based on a U.S. market basket survey.[9]

Analytical Methods and Treatment Technology

The concentration of carbofuran in water may be determined by separation by high-performance liquid chromatography, hydrolysis with sodium hydroxide, reaction of the resulting methylamine with o-phthalaldehyde and fluorescence detection of the derivative (detection limit 0.9 µg/L).[2] The concentration of carbofuran may also be quantified by acidification of the sample, extraction with dichloromethane and separation by gas chromatography with a nitrogen–phosphorus detector (detection limit 0.1 µg/L).[10]

Carbofuran may be effectively removed from drinking water by activated carbon adsorption; removal of 99.9% of an initial concentration of 2250 mg/L has been reported for a full-scale treatment plant. Based on data on the removal of other pesticides, reverse osmosis is expected to be effective in removing carbofuran. Oxidation by ozone and ozone/ultraviolet removes 99.9% of 49 mg/L of another carbamate pesticide; similar results are expected for carbofuran.[2]

Health Effects

Carbofuran is rapidly and completely absorbed by the gastrointestinal tract. It is quickly metabolized by hydrolysis, oxidation and conjugation; the major metabolites include 3-hydroxycarbofuran, 3-ketocarbofuran, carbofuran phenol, 3-hydroxycarbofuran phenol and 3-ketocarbofuran phenol. The main route of excretion is in the urine as conjugates of glutathione.[11]

Half-lives for elimination of carbofuran and 3-hydroxycarbofuran in the rat of 29 and 64 minutes have been reported.[12]

Carbofuran is an acetylcholinesterase inhibitor. In a human volunteer study, groups of two subjects ingested single doses of 0.05, 0.10 or 0.25 mg/kg bw. There were no effects at the lowest dose, whereas subjects ingesting 0.10 mg/kg bw experienced headaches and lightheadedness. At the highest dose level, symptoms of acetylcholinesterase depression were reported, including salivation, diaphoresis, abdominal pain, drowsiness, dizziness, anxiety and vomiting. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was considered to be 0.05 mg/kg bw.[13]

Groups of 180 rats (90 male and 90 female per group) were fed carbofuran at concentrations of 0, 10, 20 or 100 mg/kg diet for two years. No differences were reported in clinical chemistry, haematology, urinalysis or ophthalmological examinations, except for a significant depression in plasma, red blood cell and brain cholinesterase in rats of both sexes exposed to the highest dose level. Growth was significantly depressed in rats fed carbofuran at 100 mg/kg diet. No significant change in cholinesterase activity was observed in rats consuming food containing 20 mg/kg carbofuran. The NOAEL was considered to be 20 mg/kg diet, equivalent to 1.0 mg/kg bw per day.[14]

In a similar study, Charles River CD-1 mice (100 male and 100 females per group) were fed diets containing 0, 20, 125 or 500 mg/kg carbofuran for two years. Examinations at six-month intervals revealed a slight decrease in growth and food consumption in the highest dose group during the first year. There was a higher incidence of localized hair loss and reddening of the ears, often followed by scabbing or sloughing of portions of the ear, in treated mice. Brain cholinesterase activity was significantly depressed in both the 125 and 500 mg/kg diet groups. No other differences were observed in terms of haematological, clinical chemistry or urinalysis parameters. The NOAEL for cholinesterase depression in mice was reported to be 20 mg/kg diet, or 2.5 mg/kg bw per day.[14]

Beagle dogs were administered carbofuran doses of 0.25, 0.50 or 12.5 mg/kg bw per day in the diet for one year. At 12.5 mg/kg bw per day, there was a marked depression of plasma and erythrocyte cholinesterase levels in both males and females; testicular degeneration and some aspermia in males and uterine hyperplasia and hydrometria in females were also observed. No significant adverse effects were observed at the two lowest dose levels. The NOAEL in dogs was considered to be 0.50 mg/kg bw per day.[15]

Carbofuran was not carcinogenic or tumorigenic in the two-year studies in rats and mice, based on both gross and microscopic examinations.[14] Several negative results and one positive result for mutagenicity have been obtained from Ames bacterial tests. Carbofuran was not mutagenic in several other organisms in *in vitro* tests, although positive results were reported in Chinese hamster ovary cells (CHO V79) without metabolic activation.[2]

In a three-generation study in rats consuming diets containing carbofuran at concentrations of 20 or 100 mg/kg, no effects on fertility, gestation, lactation or viability were reported. However, there was a significant reduction of growth—as evidenced by differences in food consumption and body weight—through the three generations at the 100 mg/kg level but not at the 20 mg/kg level.[14] Carbofuran was not teratogenic in rats administered daily doses of 0, 0.1, 0.3 or 1.0 mg/kg bw per day, although signs of maternal toxicity were noted in the two highest dose groups.[16] No teratogenic effects were noted in rabbits administered 0.2, 0.6 or 2.0 mg/kg bw per day of carbofuran, although dams in the two highest dose groups had symptoms of cholinesterase depression.[17]

Rationale

The acceptable daily intake (ADI) of carbofuran has been derived by the Food and Agriculture Organization (FAO) and the World Health Organization (WHO)[14] as follows:

$$\text{ADI} = \frac{1.0 \text{ mg/kg bw per day}}{100} = 0.01 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 1.0 mg/kg bw per day is considered to be the NOAEL for cholinesterase inhibition and growth suppression in a two-year study in rats[14]
- 100 is the uncertainty factor.

Based on the above ADI, the maximum acceptable concentration (MAC) for carbofuran in drinking water is derived as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.01 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.09 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.01 mg/kg bw per day is the ADI established by the FAO/WHO
- 70 kg bw is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of carbofuran allocated to drinking water
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water by an adult.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide registrant survey, 1986. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory—Carbofuran. Office of Drinking Water (1985).

3. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. and Glotfelty, D. Critical review of Henry's law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

4. National Research Council of Canada. Carbofuran: Criteria for interpreting the effects of its use on environmental quality. NRCC Publ. No. 16740, Ottawa (1979).

5. TOXNET. Toxicology Data Network, U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD (1988).

6. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare (1988).

7. Frank, R. and Logan, L. Pesticide and industrial chemical residues at the mouth of the Grand, Saugeen and Thames rivers, Ontario, Canada, 1981–85. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 17: 741 (1988).

8. Department of National Health and Welfare. National pesticide residue limits in foods. Food Directorate, Ottawa (1986).

9. Gunderson, E.L. FDA total diet study, April 1982–April 1984, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(6): 1200 (1988).

10. Frank, R., Ripley, B.D., Braun, H.E., Clegg, B.S., Johnston, R. and O'Neill, T.J. Survey of farm wells for pesticides residues, Southern Ontario, Canada, 1981–1982, 1984. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 1 (1987).

11. MacLaren Plansearch Inc./FDC Consultants Inc. Drinking water quality criteria discussion document. Report prepared for the Ontario Ministry of the Environment (1985).

12. Ferguson, P.W., Dey, M.S., Jewell, S.A. and Krieger, R.I. Carbofuran metabolism and toxicity in the rat. Fundam. Appl. Toxicol., 4: 14 (1984).

13. FMC Corporation, Agricultural Chemical Group. Industrial hygiene studies, final report. MRI Project No. 4230-B. EPA Accession No. 241303 (1977), cited in reference 2.

14. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Pesticide residues in food—1980. Evaluations. Data and recommendations of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Rome, October 6–15, 1980. FAO Plant Production and Protection Paper No. 26 (Suppl.), Rome (1981).

15. FMC Corporation, Agricultural Chemical Group. One-year chronic oral toxicity study in beagle dogs with carbofuran. Study No. FMC A81-605/ToxiGenics 410-0715. EPA Accession No. 250740-250744 (1983), cited in reference 2.

16. Barron, P., Giesler, P. and Rao, G.N. Teratogenicity of carbofuran in rats. Unpublished report from WARF Institute, submitted by the FMC Corporation to the World Health Organization (1978), cited in reference 14.

17. Felton, S., Giesler, P. and Rao, G.N. Teratology study of carbofuran in rabbits. Unpublished report from the WARF Institute, submitted by the FMC Corporation to the World Health Organization (1978), cited in reference 14.

Février 1986
(révisé en février 1991)

Le carbofurane

Recommandation

La concentration maximale acceptable de carbofurane dans l'eau potable est de 0,09 mg/L (90 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le carbofurane ($C_{12}H_{15}NO_3$) est un insecticide et un nématocide du groupe des carbamates utilisé dans la lutte contre une grande variété d'organismes défoliateurs et fouisseurs qui s'attaquent à de nombreuses cultures de fruits et de légumes. On utilise au Canada entre 100 000 et 500 000 kg de carbofurane par année.[1] Ce pesticide a une pression de vapeur de $2,7 \times 10^{-3}$ Pa à 33°C et sa solubilité dans l'eau est de 700 mg/L à 25°C.[2] Le logarithme du coefficient de partage octanol–eau se situe entre 1,60 et 2,32;[3] par conséquent, il ne devrait vraisemblablement pas faire l'objet d'une bioaccumulation importante.

Le carbofurane est dégradé dans le sol par hydrolyse, par action microbienne et, dans une moindre mesure, par photodécomposition. Sa persistence dépend du pH, du type de sol, de la température, de la teneur en eau et de la population microbienne.[4] Dans le sol, il est dégradé en différents composés comprenant le carbofuranephénol, le 3-hydroxycarbofurane et le 3-cétocarbofurane; des études sur le terrain ont indiqué une demi-vie de 26 à 110 jours dans le sol.[5] Le carbofurane peut faire l'objet d'une lixiviation importante, bien que dans les sols fortement organiques il peut ne pas y avoir de lixiviation.[5]

Dans l'eau, le carbofurane est dégradé par hydrolyse, décomposition microbienne et photolyse.[4] Pour ce qui est de l'hydrolyse dans l'eau à 25°C, on a signalé des demi-vies de 690, 8,2 et 1,0 semaines pour des pH respectifs de 6,0, 7,0 et 8,0.[5]

Exposition

Le carbofurane n'a été décelé qu'une seule fois (3,0 µg/L) dans 678 échantillons prélevés au Canada de 1971 à 1986 dans les réseaux municipaux et privés de distribution d'eau potable (limites de détection variant de 0,01 à 2,0 µg/L).[6] Il n'a pas été détecté dans 60 échantillons provenant de 38 endroits situés dans les Prairies en 1974 et 1975 (limite de détection : 1,0 µg/L)[6] ni dans 314 échantillons provenant de trois bassins versants de l'Ontario de 1981 à 1985 (limite de détection : 1,0 µg/L), bien que les quantités de carbofurane utilisées dans ces régions variaient entre 15 000 et 20 000 kg par année.[7]

D'après les limites de tolérance de résidus fixées par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, l'apport alimentaire maximal de carbofurane serait, en théorie, de 0,16 mg/jour.[8] Il est probable que l'apport réel soit beaucoup plus faible; en effet, d'après une enquête américaine sur le panier à provisions, l'apport quotidien moyen provenant de l'alimentation pour un adulte de 70 kg est estimé à 0,14 µg/jour.[9]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

On peut déterminer la concentration de carbofurane dans l'eau par chromatographie liquide haute performance, par hydrolyse à l'hydroxyde de sodium, réaction de la méthylamine résultante avec du o-phtalaldéhyde et détection du dérivé par fluorescence (limite de détection : 0,9 µg/L).[2] On peut également y parvenir par acidification de l'échantillon, extraction au dichlorométhane et séparation par chromatographie en phase gazeuse avec détection de l'azote et du phosphore (limite de détection : 0,1 µg/L).[10]

On peut éliminer efficacement le carbofurane présent dans l'eau potable par adsorption sur granules de charbon actif; on a signalé une élimination de 99,9 pour cent d'une concentration initiale de 2 250 mg/L dans une usine de traitement pleinement opérationnelle. D'après les données sur l'élimination d'autres pesticides, on peut supposer que l'osmose inverse serait une méthode efficace pour débarrasser l'eau potable du carbofurane. L'oxydation par l'ozone et le traitement à l'ozone/UV éliminent 99,9 pour cent d'un autre pesticide du groupe des carbamates qui était présent à une concentration initiale de 49 mg/L; on peut s'attendre à des résultats semblables dans le cas du carbofurane.[2]

Effets sur la santé

Le carbofurane est absorbé rapidement et complètement par le tube digestif. Il est rapidement métabolisé par hydrolyse, oxydation et conjugaison. Parmi les principaux métabolites, on trouve le 3-hydroxycarbofurane, le 3-cétocarbofurane, le carbofuranephénol, le 3-hydroxycarbofuranephénol et le 3-cétocarbofuranephénol. L'excrétion s'effectue principalement par voie urinaire sous forme de conjugués du glutathion.[11] On a signalé chez le rat des demi-vies d'élimination du carbofurane et du 3-hydroxycarbofurane de 29 et 64 minutes, respectivement.[12]

Le carbofurane est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Dans une étude effectuée chez des volontaires humains, des groupes de deux sujets ont ingéré des doses uniques de 0,05, 0,10 ou 0,25 mg/kg p.c. On n'a pas observé d'effets à la dose la plus faible, mais on a signalé des céphalées et une sensation ébrieuse chez les sujets exposés à la dose de 0,10 mg/kg p.c. À la dose la plus élevée, on a noté des signes de dépression de l'acétylcholinestérase (salivation, diaphorèse, douleurs abdominales, somnolence, étourdissements, anxiété et vomissements). On a conclu que la dose sans effet nocif observé (DSENO) est de 0,05 mg/kg p.c.[13]

Des groupes de 180 rats (90 mâles et 90 femelles par groupe) ont été exposés par voie alimentaire à des concentrations de carbofurane de 0, 10, 20 ou 100 mg/kg pendant deux ans. On n'a pas signalé de différences en ce qui a trait aux paramètres de chimie clinique et d'hématologie, à l'examen des urines et à l'examen ophtalmologique, sauf pour ce qui est d'une diminution importante de la cholinestérase plasmatique, érythrocytaire et cérébrale chez les rats des deux sexes exposés à la dose la plus élevée. La croissance a été considérablement réduite chez les rats ayant reçu 100 mg/kg dans leur ration alimentaire. On n'a pas observé de modifications de l'activité cholinestérasique chez des rats ayant consommé des aliments contenant 20 mg/kg de carbofurane. On a jugé que la DSENO se rapportait au régime de 20 mg/kg, soit l'équivalent de 1,0 mg/kg p.c. par jour.[14]

Dans une étude semblable, des souris Charles River CD-1 (100 mâles et 100 femelles par groupe) ont été nourries avec des aliments contenant 0, 20, 125 ou 500 mg/kg de carbofurane pendant deux ans. Des examens réalisés à intervalles de 6 mois ont révélé une légère diminution de la croissance et de la consommation alimentaire dans le groupe exposé à la dose la plus élevée au cours de la première année. On a observé chez les souris traitées une incidence plus grande de certaines manifestations comme la perte de poils localisée et la rébufaction des oreilles, souvent suivie par la formation d'une croûte et d'une escarre sur certaines parties de l'oreille. L'activité cholinestérasique cérébrale a été fortement réduite dans les deux groupes exposés aux régimes de 125 et 500 mg/kg. Aucune autre différence n'a été observée en ce qui a trait aux paramètres de chimie clinique et d'hématologie ni en ce qui a trait à l'examen des urines. On a signalé une DSENO se rapportant au régime de 20 mg/kg, ou 2,5 mg/kg p.c. par jour[14] en ce qui concerne la dépression de la cholinestérase chez la souris.

Des chiens beagle ont été exposés par voie alimentaire à des doses de carbofurane à raison de 0,25, 0,50 ou 12,5 mg/kg p.c. par jour pendant un an. À 12,5 mg/kg p.c. par jour, on a observé une réduction marquée des taux de cholinestérase plasmatique et érythrocytaire tant chez les mâles que chez les femelles, une dégénérescence testiculaire et un certain degré d'aspermie chez les mâles et ainsi que de l'hyperplasie utérine et de l'hydrométrie chez les femelles. On n'a pas constaté d'effets défavorables importants aux deux doses les plus faibles. On a jugé que la DSENO chez le chien était de 0,50 mg/kg p.c. par jour.[15]

Dans des études d'une durée de deux ans réalisées chez le rat et la souris et dans lesquelles on a pratiqué des examens microscopiques et macroscopiques, le carbofurane ne s'est révélé ni tumorigène ni cancérogène.[14] Le test d'Ames pour le dépistage de la mutagénicité a donné plusieurs résultats négatifs et un résultat positif. Le carbofurane ne s'est pas révélé mutagène chez plusieurs autres organismes utilisés dans les tests *in vitro*, bien que l'on ait signalé des résultats positifs dans le cas des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO V79) sans activation métabolique.[2]

Dans une étude de trois générations réalisée chez des rats exposés par voie alimentaire à des concentrations de carbofurane de 20 ou 100 mg/kg, on n'a pas signalé d'effets sur la fécondité, sur la gestation, sur la lactation ni sur la viabilité. Cependant, on a constaté une réduction importante de la croissance, comme en témoignent les différences touchant la consommation alimentaire et le poids corporel dans les trois générations exposées à la dose de 100 mg/kg, mais non à celle de 20 mg/kg.[14] Le carbofurane n'a pas eu d'effet tératogène chez des rats exposés à des doses de 0, 0,1, 0,3 ou 1,0 mg/kg p.c. par jour, bien que des signes de toxicité maternelle aient été notés dans le cas des deux doses les plus élevées.[16] On n'a pas non plus observé d'effets tératogènes chez des lapins exposés à 0,2, 0,6 ou 2,0 mg/kg p.c. par jour, bien que les mères faisant partie du groupe exposé à la dose la plus élevée aient présenté des signes de dépression de l'activité cholinestérasique.[17]

Justification

L'apport quotidien acceptable (AQA) de carbofurane a été calculé par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme suit :

$$AQA = \frac{1{,}0 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{100} = 0{,}01 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 1,0 mg/kg p.c. par jour est considéré comme la DSENO pour l'inhibition de la cholinestérase et la suppression de la croissance dans l'étude de deux ans effectuée chez le rat[14]
- 100 est le facteur d'incertitude.

La concentration maximale acceptable (CMA) de carbofurane dans l'eau potable a été calculé à partir de l'AQA comme suit :

$$CMA = \frac{0{,}01 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg p.c.} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}09 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,01 mg/kg p.c. par jour est l'AQA calculé par la FAO/OMS
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien de carbofurane attribuée à l'eau potable
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides, rapport de 1986. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory—Carbofuran. Office of Drinking Water (1985).

3. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. et Glotfelty, D. Critical review of Henry's law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

4. Conseil national de recherches du Canada. Carbofurane : Critères pour interpréter les effets de son utilisation sur l'état de l'environnement. CNRC n° 16741, Ottawa (1979).

5. TOXNET. Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD (1988).

6. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, Santé nationale et Bien-être social Canada (1988).

7. Frank, R. et Logan, L. Pesticide and industrial chemical residues at the mouth of the Grand, Saugeen and Thames rivers, Ontario, Canada, 1981–85. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 17: 741 (1988).

8. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. National pesticide residue limits in food. Direction des aliments, Ottawa (1986).

9. Gunderson, E.L. FDA total diet study, April 1982–April 1984, dietary intakes of pesticides, selected elements and other chemicals. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(6): 1200 (1988).

10. Frank, R., Ripley, B.D., Braun, H.E., Clegg, B.S., Johnston, R. et O'Neill, T.J. Survey of farm wells for pesticide residues, Southern Ontario, Canada, 1981–1982, 1984. Environ. Contam. Toxicol., 16: 1 (1987).

11. MacLaren Plansearch Inc./FDC Consultants Inc. Drinking water quality criteria discussion document. Rapport préparé pour le ministère de l'Environnement de l'Ontario (1985).

12. Ferguson, P.W., Dey, M.S., Jewell, S.A. et Krieger, R.I. Carbofuran metabolism and toxicity in the rat. Fundam. Appl. Toxicol., 4: 14 (1984).

13. FMC Corporation. Agricultural Chemical Group. Industrial hygiene studies, final report. MRI Project No. 4230-B. EPA Accession No. 241303 (1977), cité au renvoi 2.

14. FAO/OMS. Pesticide residues in food—1980. Évaluations. Données et recommandations de la réunion mixte sur les résidus de pesticides tenue à Rome du 6 au 15 octobre 1980. Document n° 26 de la série Plant Production and Protection de la FAO (supplément), Rome (1981).

15. FMC Corporation. Agricultural Chemical Group. One-year chronic oral toxicity study in beagle dogs with carbofuran. Study No. FMC A81-605/ToxiGenics 410-0715. EPA Accession No. 250740-250744 (1983), cité au renvoi 2.

16. Barron, P., Giesler, P. et Rao, G.N. Teratogenicity of carbofuran in rats. Rapport non publié du WARF Institute présenté par FMC Corporation à l'Organisation mondiale de la Santé (1978), cité au renvoi 14.

17. Felton, S., Giesler, P. et Rao, G.N. Teratology study of carbofuran in rabbits. Rapport non publié du WARF Institute présenté par FMC Corporation à l'Organisation mondiale de la Santé (1978), cité au renvoi 14.